

Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии

Д.А. Чегодаев¹, Н.В. Павлова¹, О.А. Львова^{1, 2}, Л.В. Шалькевич^{1, 3}

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»; Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3;

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 220013 Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3

Контакты: Леонид Валентинович Шалькевич shalkevich_@tut.by

В статье представлены характеристики электрофизиологической активности мозга новорожденных различного гестационного возраста по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ). Авторами обобщены данные об основных ЭЭГ-феноменах недоношенных новорожденных, а также их возрастной динамике, представлена характеристика патологических изменений ЭЭГ, которые могут быть идентифицированы в этом возрасте. Вместе с тем в статье обсуждается прогностическая ценность представленности и локализации у младенцев ЭЭГ-паттернов, позволяющих осуществлять верификацию нарушений функциональных систем головного мозга на ранних этапах развития ребенка.

Ключевые слова: электроэнцефалография, паттерн, недоношенные новорожденные, гестационный возраст, прогноз

Для цитирования: Чегодаев Д.А., Павлова Н.В., Львова О.А., Шалькевич Л.В. Электроэнцефалограмма недоношенных новорожденных: от нормы к патологии. Русский журнал детской неврологии 2019;14(1):26–35.

DOI: 10.17650/2073-8803-2019-14-1-26-35

ELECTROENCEPHALOGRAM IN PREMATURE INFANTS: FROM NORMAL TO PATHOLOGICAL ACTIVITY

D.A. Chegodaev¹, N.V. Pavlova¹, O.A. Lvova^{1, 2}, L.V. Shalkevich^{1, 3}

¹Ural Federal University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin; 19 Mira St., Yekaterinburg 620002, Russia;

²Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg 620028, Russia;

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

This study was aimed to assess electrophysiological brain activity in newborns of various gestational ages using electroencephalography (EEG). We summarized the data on the main EEG characteristics of premature infants and their dynamics and described the most common pathological EEG changes that can be identified at this age. We also discussed prognostic value of various neonatal EEG patterns (including their proportion and location), which allow verification of functional brain disorders at early stages.

Key words: electroencephalography, pattern, premature infants, gestational age, prognosis

For citation: Chegodaev D.A., Pavlova N.V., Lvova O.A., Shalkevich L.V. Electroencephalogram in premature infants: from normal to pathological activity. Russkiy zhurnal detskoy neurologii = Russian Journal of Child Neurology 2019;14(1):26–35.

Введение

Головной мозг человека с функциональной точки зрения представляет собой открытую информационную систему, способную к восприятию, обработке, воспроизведению и передаче информационного сигнала. Субстратом для передачи такого сигнала является совокупность структурно-функциональных единиц — нейронов, обладающих способностью к возбуждению. Вне зависимости от инициирующего фактора все электрохимические потенциалы, генерируемые отдельно взятыми нейронами, имеют возможность суммации, что и определяет доступность

регистрации электрической активности такой сложно-организованной системы, как головной мозг.

Методом, который позволяет зафиксировать биоэлектрическую активность и графически визуализировать работу мозга с высоким уровнем временного разрешения, является электроэнцефалография (ЭЭГ) [35]. ЭЭГ как функциональный метод исследования центральной нервной системы (ЦНС) используется на протяжении многих десятилетий в теории и практике медицины и нейрокогнитивных наук для решения таких задач, как мониторинг критических состояний, подтверждение состояний комы, смерти мозга,

локализация поражения (при наличии очаговых поражений головного мозга), диагностика поражения проводящих сенсорных путей ЦНС, мониторинг сохранности когнитивных функций, оценка эффективности метода биологической обратной связи и антиэпилептической терапии, контроль глубины анестезии, диагностика эпилепсии, уточнение локализации эпилептического фокуса, исследование особенностей развития мозга, определение проконвульсивных свойств лекарственных препаратов, исследование физиологии и патологии сна [37].

Возможность неинвазивной регистрации биоэлектрической активности мозга позволяет применять ЭЭГ как компонент комплексной оценки новорожденных различного гестационного возраста, особенно неврологически компрометированных, а также в качестве метода, позволяющего прогнозировать динамику функционального состояния ЦНС таких детей.

Несмотря на то что теоретические представления о функциональной работе мозга у новорожденных существенно расширились, остается множество неразрешенных вопросов, включая отсутствие полного представления о наиболее важных параметрах ЭЭГ в этом возрасте, понимания природы их возникновения и выделения среди них наиболее прогностически значимых.

Физиологические особенности электроэнцефалограммы недоношенных детей

Неонатальной ЭЭГ свойственны **симметричность** и **синхронность**. Под симметричностью понимают относительную равномерность распределения и соответствие характеристик одинаковых графоэлементов в гомологичных областях обоих полушарий; синхронность же предполагает практически одновременное их возникновение (допустимая разница <1,5 с) в разноименных полушариях [40]. Особенности динамики показателя межполушарной синхронности с учетом постконцептуального возраста (ПКВ) представлены в табл. 1 [23].

Постулируется, что выраженная синхронность ЭЭГ до 30-й недели ПКВ обеспечивается усилением управляющего влияния таламуса, интенсивности синаптогенеза мозолистого тела, а ее ослабление с 30-й до 36-й недели объясняется процессами синаптогенеза и миелинизации неокортекса [46]. А повторное возрастание синхронности у новорожденных, вероятно, становится возможным в результате увеличения кортико-кортикальных межполушарных ассоциативных связей.

Фоновую активность нормальной неонатальной ЭЭГ принято подразделять на 2 категории: непрерывную и прерывистую (или непрерывный и прерывистый паттерны).

Таблица 1. Соответствие степени межполушарной синхронности постконцептуальному возрасту (адаптировано из [23])

Table 1. The correlation between the interhemispheric synchronicity and the postconceptual age (adapted from [23])

Постконцептуальный возраст, нед Postconceptual age, weeks	Степень межполушарной синхронности, % Interhemispheric synchronicity degree, %
26–28	90–100
29–30	80–100
31–32	50–90
33–34	60–80
35–36	70–85
37–39	80–100
40–42	100

Непрерывный паттерн — это главным образом дельта-волны (с амплитудой >50–100 мкВ), в меньшей степени тета-волны (амплитуда >25 мкВ), перманентно определяемые на протяжении не менее 20 с [12, 44]. Допустимые промежутки прерывания (т.е. ослабления амплитуды <25 мкВ) должны быть меньше 2 с.

Термин «**прерывистый паттерн**» включает в себя trace discontinue и полностью заменяющий его к 37–40 нед ПКВ trace alternant. Возможно, к одной из категорий нормальной фоновой активности следует причислять также и низковольтажный **недифференцируемый паттерн** при условии его регистрации в очень раннем возрасте и амплитуды не менее 10 мкВ [16, 40].

Trace discontinue наиболее часто описывается как активность в виде всплесков высокоамплитудных (50–300 мкВ, обычно >100 мкВ) волн, чередующихся с низкоамплитудной (<25 мкВ) активностью. С разной степенью представленности trace discontinue определяется до 40 нед ПКВ; время наиболее устойчивого выявления — период от 32 до 36 нед, крайне редко регистрируется после 38 нед [19, 40]. С увеличением гестационного возраста прослеживается тенденция к уменьшению амплитуды всплесков в структуре trace discontinue и увеличению их продолжительности. Периоды низкоамплитудной активности, регистрирующейся в межвсплесковых интервалах, становятся короче [1]. До настоящего времени не сформировалось единого мнения относительно продолжительности межвсплесковых интервалов в структуре паттерна trace discontinue в разных возрастных периодах (табл. 2) [46]. Усредненно их длительность у относительно здоровых недоношенных детей ПКВ 26–29 нед оценивается в пределах 30 с, а при сроке гестации

Таблица 2. Длительность межвспышечных интервалов недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в соответствии со значением амплитуды (адаптировано из [5, 46], с изменениями)

Table 2. Interburst interval duration in premature newborns of different gestational age according to amplitude threshold (adapted from [5, 46], modified)

Авторы Authors	Число недоношенных новорожденных Number of premature newborns	Гестационный возраст, нед Gestational age, weeks	Амплитуда, мкВ Amplitude, μ V	Продолжительность межвспышечных интервалов, с Duration of interburst intervals, seconds
Anderson et al., 1985	8	27–28	Н/д n/d	48 (15–88)*
	11	29–30	Н/д n/d	36 (16–57)*
Connell et al., 1987	3	26–27	Н/д n/d	60 (35–80)*
	4	28–29	Н/д n/d	50 (25–70)*
Benda et al., 1989	3	25–26	Н/д n/d	38**
	13	27–29	Н/д n/d	57**
	6	30–31	Н/д n/d	18**
Hahn et al., 1989	5	26–27	<15	12 (7–19)*
	11	28–29	Н/д n/d	12,5 (4–31)*
Biagioni et al., 1994	7	27–28	<30	30,7 \pm 13,7**
	10	29–30	Н/д n/d	29,5 \pm 20,6**
Selton et al., 2000	4	26	<0	46,4**
	9	27	Н/д n/d	36**
	4	28	Н/д n/d	26,6**
Hayakawa et al., 2001	3	21–22	<30	126 (67–218)*
	7	23–24	>5	87 (43–136)*
	6	25–26	<30	44,2 (19–76)*
Vecchierini et al., 2003	10	24–26	<15	<60**
Victor et al., 2005	9	26–27	<30	15 (11–29)*
	10	27–28	Н/д n/d	14 (7–22)*
	3	29–30	Н/д n/d	12 (11–23)*
Castro Conde et al., 2005	5	<27	Н/д n/d	51,8*
	Н/д n/d	27–28	Н/д n/d	30,6*
	Н/д n/d	29–30	Н/д n/d	30,3*
	Н/д n/d	31–32	Н/д n/d	18,7*
	Н/д n/d	33–34	Н/д n/d	9,8*

Примечание. Н/д — нет данных. *Средние значения и диапазоны максимальных межвспышечных интервалов. **Максимальное значение межвспышечных интервалов.

Note. N/d — no data. *The average value and ranges of maximum values of interburst interval duration. **The maximum value of the interburst interval duration.

24–26 нед — не более 60 с [47]. После 30 нед ПКВ продолжительность межвысписочных интервалов прерывистого паттерна составляет <20 с; подобная возрастная закономерность в литературе фигурирует под названием «правило 30–20» [34, 47].

Trace alternant представляет собой еще один физиологический паттерн, отражающий функциональную организацию и степень зрелости головного мозга недоношенного новорожденного или плода начиная с 34–36 нед постменструального возраста (ПМВ), к 42 нед ПМВ его выраженность становится минимальной, и он совсем пропадает при нормативном развитии после 46 нед [40, 41].

Trace alternant — это вспышки медленных волн частотой 0,5–3,0 Гц, амплитудой от 50 до 150 мкВ и продолжительностью в пределах 4–8 с (в среднем 5–6 с), прерывающиеся низкоамплитудной (25–50 мкВ) активностью тета-диапазона или смешанной тета-, дельта-активностью [26, 40].

Дельта-щетки могут считаться краеугольной характеристикой ЭЭГ плода и недоношенных новорожденных. Это транзиторные паттерны, представляющие собой комплекс, состоящий из 2 компонентов: дельта-волн (0,5–1,5 Гц) и наложенной на них быстрой активности. Другое их название «бета-дельта-комплексы» не следует считать удачным, так как частота быстрой волновой активности в их составе не всегда соответствует только бета-диапазону.

Частота медленноволновой активности дельта-щеток повышается с увеличением ПМВ, достигая значений 1–2 Гц к 32–34 нед, а амплитуда колеблется в интервале 50–300 мкВ. Пиковые значения амплитуды дельта-волн обычно наблюдаются на 30–31-й неделе ПМВ.

Представления о частоте быстрой волновой активности в структуре дельта-щеток достаточно разнородны и обобщенно укладываются в диапазон 8–30 Гц. Значение амплитуды также проявляет зависимость от ПМВ, достигая пика в 34–35 нед, и в целом соответствует интервалу 10–60 мкВ, редко достигая 100 мкВ.

До 29 нед ПМВ (по другим данным, до 32 нед) дельта-щетки преобладают в фазу активного сна; а в период с 29-й по 34-ю неделю — в фазу спокойного сна. В дальнейшем (с 34-й недели) регистрируются наиболее выраженно в фазу спокойного сна, хотя отдельные комплексы могут наблюдаться в активном сне и во время бодрствования.

Топографическое распределение дельта-щеток ограничивается главным образом периферическими областями с вовлечением в более позднем возрасте (обычно с 30–34-й недели ПМВ) височно-затылочных регионов. Регистрация этих комплексов в лобных областях — явление достаточно редкое. Принято считать, что приблизительно с 31-й недели ПМВ во время бодрствования и активного сна

преобладают височно-затылочные дельта-щетки, в то время как их периферическая локализация доминирует в период спокойного сна.

Интересно, что особенности инволюции дельта-щеток предполагают их исчезновение сначала в лобных и периферических областях, а затем — в височных и затылочных. В период с 37-й до 40-й недели они отмечаются лишь эпизодически в фазу спокойного сна и почти исключительно в затылочных отведениях [20, 40, 51].

К настоящему времени известно, что поток афферентных стимулов, формирующихся в результате спонтанной двигательной активности конечностей (генерируемой спинальными, подкорковыми структурами) плода и недоношенного новорожденного, обеспечивает появление дельта-щеток в соответствующих проекциях соматосенсорной зоны коры головного мозга. Подобная парадигма может быть распространена и на другие сенсорные системы. Например, в случае зрительной системы в качестве такого стимула рассматриваются спонтанные разряды во внутренних слоях сетчатки — так называемые ретинальные волны. Данная ритмическая активность ганглиозных клеток сетчатки является критически значимой для ее развития и характеризует ранний этап созревания зрительной системы — еще до возможности сетчатки реагировать на световой стимул. Синхронизация волновой активности ганглиозных клеток сетчатки, ее дальнейшее распространение по структурам зрительного пути до незрелой зрительной коры может быть зарегистрирована в виде бета-дельта-комплексов в затылочных областях [15, 24]. Аналогичным образом аудиальные стимулы способны провоцировать появление дельта-щеток в височных областях коры [11].

С некоторых пор выдвигается мнение о принадлежности дельта-щеток к варианту специфической ЭЭГ-активности, строго характеризующей процесс активного развития неокортекса, — транзистам спонтанной активности (spontaneous activity transients, SATs). Этот термин предлагается для обозначения периодически возникающих вспышек сложной структуры: медленных (0,1–0,5 Гц) волн крайне высокой амплитуды — до 800 мкВ (и всегда >100 мкВ), вложенных в более быструю активность нескольких частотных диапазонов (в общем спектре 1–30 Гц) [45]. Данный паттерн регистрируется с 24-й до 42–44-й недели ПКВ. На ранних сроках развития ребенка он может быть зафиксирован преимущественно локально, в проекциях сенсорной коры; в динамике, становясь широко распространенным, приобретает более выраженный билатерально-синхронный характер [9, 45].

Моноритмическая локальная дельта-активность является основным вариантом биоэлектрической активности головного мозга глубоко недоношенных новорожденных. Данный ЭЭГ-паттерн отличается

различной локализацией и относительно стереотипной морфологией волн в виде очень низкой частоты (0,5–1,0 Гц) и высокой амплитуды (до 200–330 мкВ), обычно проявляющихся синхронно, симметрично [40, 47].

Локальные дельта-волны в височных отведениях ЭЭГ признают очень специфичной активностью недоношенных детей в возрасте 24–26 нед ПКВ. Они наиболее часто регистрируются группами (от 2 до 8 волн), унилатерально, с некоторым преобладанием в правой гемисфере.

Затылочные и центральные дельта-волны проявляются изолированно или в составе коротких вспышек, чаще билатерально. Затылочные дельта-волны — мономорфная поверхностно-положительная высокоамплитудная активность частотой 0,5–1,0 Гц и длительностью от 2 до 60 с, которая может быть определена с 23–24-й недели ПКВ [40]. При унилатеральной локализации они могут преобладать в левой гемисфере. Центральные дельта-волны имеют относительно низкую амплитуду (иногда <50 мкВ) и по этой причине с трудом поддаются регистрации.

Лобные дельта-волны встречаются изолированно и значительно реже, чем височные и затылочные. Их разделяют на 2 морфологических типа: очень медленные, «сглаженные» (более быстрые) и «заостренные», которые могут быть зафиксированы билатерально-синхронно или приобрести характер унилатеральных, асинхронных разрядов [47].

Острые фронтальные волны (encoches frontales).

Как следует из названия, это острые бифазные потенциалы с первичным положительным компонентом, регистрируемые в лобных отведениях, чаще билатерально-синхронно. Типичный паттерн может быть выявлен в период с 35–36 нед гестации и до 8 нед после рождения во время сна (точнее, переходного периода от фазы активного сна в фазу спокойного) [13, 39]. Максимальная амплитуда encoches frontales отмечается в проекции префронтальной области коры и находится в пределах 50–150 мкВ продолжительностью 0,5–0,75 с. Могут появляться изолированно или формируют вспышки. В качестве возможного патологического варианта изменения острых фронтальных волн рассматривается их асинхронность [19].

Передняя (фронтальная) медленноволновая дизритмия, несмотря на свое название, не является патологической активностью ЭЭГ, регистрируется у детей в 32–44 нед ПМВ. Морфологически она представляет собой синхронные изолированные или сгруппированные дельта-волны (1–3 Гц) протяженностью около нескольких секунд, амплитудой в пределах 50–100 мкВ, лобной локализации [5, 19, 40]. Значимой особенностью фронтальной медленноволновой дизритмии считается ее ассоциация с острыми лобными волнами [19, 40].

Височные острые волны — репрезентативная характеристика нейрофизиологической незрелости головного мозга, достигающая максимальной выраженности к 30–32 нед и, как правило, исчезающая к 34 нед ПКВ. Обычно этот паттерн регистрируется диффузно, асинхронно, в фазу REM-сна, или быстрого сна.

На данный момент выделено несколько морфологических типов острых височных волн:

- изолированные — единичные моно- или дифазные волны амплитудой 50–250 мкВ;
- повторяющиеся — вспышки 2 и более острых или «гребенчатых» ритмичных волн, разделенных интервалами до 2 с, амплитудой <100 мкВ;
- «пилообразный» паттерн — острые волны частотой 4–7 Гц и амплитудой 150–250 мкВ, сгруппированные в короткие (4–6, длительностью <2 с) ритмичные вспышки (синоним: височные тета-вспышки, или РТΘ) [9, 29, 39].

Изолированным и повторяющимся височным волнам приписывают возможность более длительной персистенции, в норме — вплоть до 40 нед ПКВ [29].

На основании относительно небольших различий амплитудной и частотной характеристик, времени появления, а также длительности вспышек отдельно выделяется **тета-активность затылочной локализации**, также имеющая подвидовое разделение. Короткие вспышки тета-диапазона (более высокой частоты и низкой амплитуды, чем РТΘ) с началом регистрации в 23 нед ПКВ и преобладанием унилатеральной локализации были выделены в специфический паттерн STOP (sharp theta rhythm on the occipital areas of premature — острый тета-ритм в затылочных областях у недоношенных) [18, 19].

Некоторые авторы отмечают необходимость обозначения вышеописанного паттерна STOP от выделяемого ими «пилообразного затылочного» паттерна, который характеризуется синусоидальным видом вспышек длительностью 0,5–3,0 с, симметричностью и приближенными к РТΘ значениями амплитудной и частотной характеристик [7]. Предлагается рассматривать «пилообразный затылочный» паттерн как фрагмент, отражающий «эволюционные» изменения ритмической тета-активности недоношенных, берущей свое начало в затылочных отведениях и затем мигрирующей в височные области [46].

Патологические особенности электроэнцефалограммы и их роль в прогнозировании развития недоношенных детей

В настоящее время принято разделять неэпилептиформные патологические изменения ЭЭГ недоношенных новорожденных на аномалии «острой стадии» и «хронической стадии» [50]. Аномалии «острой стадии» — это маркеры острого периода течения патологии головного мозга, им присвоено 5 степеней тяжести (табл. 3).

Таблица 3. Классификация аномалий «острой стадии» на электроэнцефалограмме (адаптировано из [38, 50])

Table 3. Classification of acute stage electroencephalogram abnormalities (adapted from [38, 50])

Степень Grade	Характеристика Characteristic
I	Увеличение длительности межвысписочных интервалов прерывистой активности, ослабление тета-, альфа-, бета-активности (в том числе в структуре дельта-щеток) Increased interburst intervals in intermittent activity, reduced theta, alpha, and beta activity (including that in delta brushes)
II	Легкое снижение амплитуды (дельта-волны <200 мкВ до 30-й недели; <150 мкВ на 30–33-й неделе) Moderate amplitude reduction (delta waves <200 μ V up to week 30; <150 μ V during weeks 30–33)
III	Низкая представленность непрерывного (>20 с) паттерна (<10 % записи) Continuous pattern (>20 seconds) is poorly presented (<10 % from total)
IV	Отсутствие непрерывной активности, умеренное снижение амплитуды (только дельта-активность до 20–50 мкВ, редко – до 50–100 мкВ) Absence of continuous activity, moderate amplitude reduction (only delta activity with up to 20–50 μ V, rarely up to 50–100 μ V)
V	Выраженное снижение амплитуды фоновой активности (<20 мкВ) Pronounced decrease in the amplitude of background activity (<20 μ V)

Предполагается, что аномалии «хронической стадии» являются результатом становления (или эволюции) аномалий «острой стадии». В их структуре выделяют 2 варианта изменений ЭЭГ. Первый, дезорганизованный паттерн, характеризуется изменениями, выходящими за пределы нормативных значений, фоновой активности ЭЭГ, или присутствием патологических острых волн, таких как положительные роландические острые волны (positive rolandic sharp waves, PRSW). Ряд авторов в структуру дезорганизованного паттерна включает и положительные острые височные волны, особенно при выявлении их большого количества после 34 нед гестационного возраста [8, 38]. Второй вариант – «незрелый» паттерн (или паттерн «незрелости»); под этим термином подразумевается наличие каких-либо особенностей ЭЭГ, которые являются физиологическими для ребенка младшего (по меньшей мере на 2 нед) ПКВ [38]. В качестве показателей зрелости ЭЭГ рассматриваются выраженность (количество) дельта-щеток и височных тета-высписок в течение записи, степень межполушарной синхронности и, наконец, длительность межвысписочных интервалов прерывистого паттерна [17].

Разделение патологических изменений ЭЭГ на аномалии «острой стадии» и «хронической стадии» оказалось достаточно удобным для выделения прогностических маркеров патологии ЦНС. В частности, интересны выводы, полученные в результате изучения аномалий ЭЭГ «хронической стадии» у 227 доношенных детей на сроке гестации от 25 до 32 нед. Дезорганизованный и «незрелый» паттерны, наблюдавшиеся у 28 и 15 % испытуемых соответственно, показали непосредственную связь со сформированной в дальнейшем симптоматикой поражения мозга. «Незрелый» паттерн определялся преимущественно

у детей, развитие которых впоследствии сопровождалось нарушениями в когнитивной сфере. В большинстве случаев выявления характеристик ЭЭГ, определяющих паттерн «незрелости», морфологический субстрат по проведению нейросонографии (НСГ) не определялся (авторы связали данный факт с возможной корковой локализацией повреждения). Дезорганизованный паттерн тесно коррелировал с формированием двигательных нарушений (центральных парезов различной степени выраженности), морфологическим субстратом которых чаще всего служила перивентрикулярная лейкомаляция [31].

Изучение прогностической ценности данных ЭЭГ при гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных проводилось во многих исследованиях. В каждом из них есть указания на тесную связь патологических вариантов ЭЭГ и степени тяжести гипоксически-ишемической энцефалопатии, а также ее исхода [25, 43, 52]. В литературе отмечают зависимость прогностической значимости ЭЭГ от момента проведения исследования. Установлено, что выявление «нормальной» или незначительно измененной ЭЭГ не позднее первых 24 ч жизни у доношенных новорожденных прогнозирует высокую вероятность (>90 %) нормального неврологического развития в дальнейшем. Выраженные изменения ЭЭГ обладают высокой прогностической ценностью в отношении летального исхода или грубой патологии ЦНС – более чем в 90 % случаев [25].

Среди паттернов, обнаруженных в 1-е сутки жизни у новорожденных детей, к незначительным относят легкую межполушарную асимметрию, изолированные височные спайки. Умеренными изменениями на ЭЭГ считают непрерывную активность с избыточным включением медленных волн, спайков

или низковольтной активности, тета- или быстрых ритмов. Выраженные паттерны (определяющие неблагоприятный прогноз) характеризуются как «вспышка—подавление», «перманентная прерывистая активность плюс тета-активность», состоящая из вспышек тета-диапазона амплитудой 10–20 мкВ длительностью до 30 с, и так называемый «инактивный» паттерн, или «изолиния» ЭЭГ, — фоновая активность амплитудой <5 мкВ [33, 36].

По-видимому, в 1-е сутки жизни новорожденного ЭЭГ как прогностическому методу альтернативы не находится, и на это имеется ряд причин. Во-первых, возможность применения в первые часы постнатальной жизни (в отличие от методов клинического обследования, шкалы Sarnat). Во-вторых, отсутствие необходимости длительной обездвиженности с применением анестезиологического пособия (как в случае нейровизуализационных методик). В-третьих, отсутствие значительных структурных изменений в ряде случаев среднетяжелого и даже тяжелого поражения головного мозга, что продемонстрировано, в частности, у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией при выполнении магнитно-резонансной томографии в 1-е сутки жизни [1, 4]. Последнее дает основания говорить об ЭЭГ как о методе наиболее ранней верификации патологии головного мозга в рутинной клинической практике.

В отечественной литературе в настоящее время при выборе оптимальных методик исследования, имеющих наибольшее диагностическое и прогностическое значение при гипоксически-ишемическом поражении головного мозга у новорожденных доношенных детей, предпочтение отдается НСГ [3]. В то же время было показано, что ЭЭГ-мониторинг, проведенный в сроки до 14-го дня жизни, давал более четкое представление о функциональном состоянии отделов головного мозга, в том числе о вероятной топографии ишемических поражений, чем использование НСГ [2]. Подобное исследование было выполнено с использованием одноканальной амплитудно-интегрированной ЭЭГ у недоношенных новорожденных, рожденных на сроке гестации <30 нед (23,1–29,8 нед). Сравнение методов продемонстрировало предпочтительную значимость амплитудно-интегрированной ЭЭГ как метода прогнозирования отдаленного исхода психомоторного развития. На 1-й неделе жизни специфичность ее составила 73 %, на 2-й возросла до 95 % в сравнении с НСГ (87 и 83 % для 1-й и 2-й недель соответственно). Что же касается чувствительности, то было показано, что она слабо зависит от времени выполнения исследования, но все-таки выше у амплитудно-интегрированной ЭЭГ (87 % на 1-й неделе жизни против 74 % для НСГ) [22].

Имеется целый ряд исследований, посвященных оценке ЭЭГ недоношенных новорожденных с перивентрикулярной лейкомаляцией, в результате которых

в качестве специфических паттернов были выделены PRSW (positive rolandic sharp waves — позитивные роландические острые волны). Они представляют собой острые волны с инициальным компонентом положительной полярности, длительностью >400 мс и зоной преимущественной локализации в центрo-темпоральных областях. Известно, что центральная локализация наиболее характерна для недоношенных новорожденных, в то время как у доношенных она ограничена височными областями [27]. Показано, что наличие PRSW на ЭЭГ в интервале 1–15 дней постнатального возраста у недоношенных детей со сроком гестации 24–32 нед ассоциируется с поражением белого вещества и может рассматриваться как ранний маркер перивентрикулярной лейкомаляции вещества головного мозга. При этом амплитуда PRSW, превышающая 100 мкВ, и их высокая частота (>1 в минуту) являются патогномичными признаками неблагоприятного исхода перивентрикулярной лейкомаляции вещества головного мозга в виде тяжелых двигательных нарушений с дальнейшим формированием детского церебрального паралича [32]. И наоборот, ЭЭГ с очень низкой представленностью PRSW (<0,1 в минуту) даже при наличии перивентрикулярной лейкомаляции с наибольшей вероятностью служит фактором более благоприятного клинического прогноза [48]. И хотя значимость определения PRSW как метода диагностики перивентрикулярных лейкомаляций у недоношенных детей широко дискутируется, некоторые авторы придерживаются мнения о его высокой специфичности, в то же время отмечая прямо пропорциональную зависимость чувствительности этого паттерна от гестационного возраста новорожденных [6].

PRSW обнаруживаются и при другой не менее распространенной перинатальной патологии нервной системы — внутрижелудочковых кровоизлияниях, хотя и признаются малоспецифичным их признаком [49]. По-видимому, о PRSW приходится говорить как о недифференцированном ЭЭГ-маркере поражения белого вещества, вне зависимости от его генеза [28]. К еще одной особенности ЭЭГ при внутрижелудочковых кровоизлияниях у новорожденных можно отнести преобладание правосторонней локализации паттерна STOP [18].

Существуют также ЭЭГ-феномены, выявление которых позволяет с достаточно высокой уверенностью предполагать наличие некоторых церебральных аномалий или болезней обмена веществ. Это относится, например, к паттерну «вспышка—подавление», типично проявляющемуся билатерально-синхронными вспышками высокоамплитудных медленных и острых волн, чередующихся с периодами подавления электрической активности. Его регистрация только в одном полушарии может свидетельствовать в пользу дисгенезий головного мозга — гемимегалэнцефалии или агенезии мозолистого тела [30, 42].

Нельзя обойти вниманием тот факт, что элемент «вспышка—подавление» в типичном своем проявлении значительно напоминает физиологический паттерн trace alternant [42]. Различить их помогают уточнение электрофизиологических характеристик (особенности trace alternant описаны выше). Периоды вспышек — это активность в виде дельта- и тета-волн (амплитудой >50 мкВ), перемежающихся с быстрыми волнами альфа- и бета-диапазона (частотой 7,5–12,5 и 12,5–30,0 Гц соответственно); периоды между вспышками — изоэлектрическая линия или низкоамплитудная (всегда <20 мкВ, часто <10 мкВ) активность частотой 0,5–3,5 Гц. «Вспышка—подавление» — паттерн всегда патологический, обычно характеризующийся отсутствием реакции на внешние сенсорные стимулы. Наличие на ЭЭГ даже слабого изменения данного паттерна в ответ на стимул считается относительно благоприятным предиктором неврологического исхода [14, 42]. Несмотря на значительные особенности, паттерн «вспышка—подавление» является не патогномичным, а в значительной степени универсальным, отражающим низкую метаболическую активность мозга [10]. Исходя из этого, становится объяснимой его ассоциация с тяжелыми неврологическими нарушениями: гипоксически-ишемической энцефалопатией, комой различной этиологии, длительным эпилептическим статусом, в том числе в контексте ранних эпилептических энцефалопатий, а также с глубокой (в том числе барбитуровой) анестезией и гипотермией [21].

Отдельно хотелось бы отметить, что результаты ЭЭГ подвержены влиянию множества внешних факторов, и важным элементом, усиливающим прогностическую ценность метода, является проведение его в динамике. Нормативные результаты ЭЭГ, наблюдаемые в остром периоде патологии, в дальнейшем могут претерпевать значительную трансформацию. И наоборот, в случае выявления грубых патологических изменений остается вероятность их последующего нивелирования. Таким образом, результаты однократно проведенной ЭЭГ не следует считать достоверно определяющими прогноз. В большинстве случаев оптимальным считают двукратное, с интервалом в несколько дней, проведение исследования.

Заключение

Таким образом, ЭЭГ представляет собой информативный метод оценки функционального состояния головного мозга у детей и может применяться в качестве инструмента высокой точности для оценки новорожденных различного ПКВ как в случаях физиологической нормы, так и при патологических состояниях. Вместе с тем его следует рассматривать не только как способ качественной верификации грубых нарушений функции ЦНС, но и как инструмент прогноза нейрофизиологического развития недоношенных новорожденных. В качестве предиктивных маркеров может выступить как физиологическая специфичность ЭЭГ-картины в определенных возрастных периодах, так и регистрация характерных патологических феноменов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Абалова В.В., Заваденко А.Н., Гребенникова О.В. и др. Амплитудно-интегрированная электроэнцефалография в оценке функционального состояния центральной нервной системы у новорожденных различного гестационного возраста. Методические рекомендации. Вопросы практической педиатрии 2013;8(2):41–53. [Abalova V.V., Zavadenko A.N., Grebennikova O.V. et al. Amplitude-integrated electroencephalography for the assessment of the central nervous system in newborns of various gestational ages. Guidelines. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Clinical Practice in Pediatrics 2013;8(2):41–53. (In Russ.)].
2. Кривцова Л.А., Бельский В.В. Значение электроэнцефалографии в диагностике и вероятном прогнозе исходов гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных. Бюллетень сибирской медицины 2011;10(2):127–33. [Krivtsova L.A., Belskiy V.V. Significance of electroencephalography in the diagnosis and predicting outcomes in full-term newborns with hypoxic ischemic brain lesions. Belleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine 2011;10(2):127–33. (In Russ.)].
3. Шалькевич Л.В., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Шалькевич О.В. Математическая модель диагностики перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2017;62(3):85–91. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-85-91. [Shalkevich L.V., Tyrsin A.N., Ostroushko D.V., Shalkevich O.V. Mathematical model for the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in neonates. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2017;62(3):85–91. (In Russ.)].
4. Agut T., Leon M., Rebollo M. et al. Early identification of brain injury in infants with hypoxic ischemic encephalopathy at high risk for severe impairments: accuracy of MRI performed in the first days of life. BMC Pediatr 2014;14:177. DOI: 10.1186/1471-2431-14-177. PMID: 25005267.
5. Andre M., Lamblin M.D., d'Allest A.M. et al. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. Neurophysiol Clin 2010;40(2):59–124. DOI: 10.1016/j.neurocli.2010.02.002. PMID: 20510792.
6. Baud O., d'Allest A.M., Lacaze-Masmon-teil T. et al. Positive rolandic sharp waves are early electro-encephalographic markers of periventricular leukomalacia. Pediatric Research 1997;41:139. DOI: 10.1203/00006450-199704001-00840.
7. Biagioni E., Frisone M.F., Laroche S. et al. Occipital sawtooth: a physiological EEG pattern in very premature infants.

- Clin Neurophysiol 2000;111(12):2145–49. DOI: 10.1016/s1388-2457(00)00479-x. PMID: 11090764.
8. Castro Conde J.R., Martinez E.D., Cam- po C.G. et al. Positive temporal sharp waves in preterm infants with and without brain ultrasound lesions. Clin Neurophysiol 2004;115(11):2479–88. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.05.028. PMID: 15465435.
9. Cherian P.J., Swarte R.M., Visser G.H. Technical standards for recording and interpretation of neonatal electroencephalogram in clinical practice. Ann Indian Acad Neurol 2009;12(1):58–70. DOI: 10.4103/0972-2327.33224. PMID: 20151016.
10. Ching S., Purdon P.L., Vijayan S. et al. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109(8):3095–100. DOI: 10.1073/pnas.1121461109. PMID: 22323592.
11. Chipaux M., Colonnese M.T., Mauguén A. et al. Auditory stimuli mimicking ambient sounds drive temporal “delta-brushes” in premature infants. PLoS One 2013;8(11):e79028. DOI: 10.1371/journal.pone.0079028. PMID: 24244408.
12. Conde J.R., de Hoyos A.L., Martínez E.D. et al. Extrauterine life duration and ontogenic EEG parameters in preterm newborns with and without major ultrasound brain lesions. Clin Neurophysiol 2005;116(12):2796–809. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.08.020. PMID: 16253552.
13. Crippa A.C., Silvado C.E., de Paola L. et al. Analysis of frontal sharp transients in 32 neonatal polysomnography in healthy fullterm newborns. Arq Neuropsiquiatr 2007;65(2A):222–7. DOI: 10.1590/s0004-282x2007000200007. PMID: 17607418.
14. Douglass L.M., Wu J.Y., Rosman N.P. et al. Burst suppression electroencephalogram pattern in the newborn: predicting the outcome. J Child Neurol 2002;17(6):403–8. DOI: 10.1177/088307380201700601. PMID: 12174958.
15. Hanganu I.L., Ben-Ari Y., Khazipov R. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. J Neurosci 2006;26(25):6728–36. DOI: 10.1523/jneurosci.0752-06.2006. PMID: 16793880.
16. Hayakawa M., Okumura A., Hayakawa F. et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84(3):F163–7. DOI: 10.1136/fn.84.3.f163. PMID: 11320041.
17. Holmes G.L., Lombroso C.T. Prognostic value of background patterns in the neonatal EEG. J Clin Neurophysiol 1993;10(3):323–52. DOI: 10.1097/00004691-199307000-00008. PMID: 8408599.
18. Hughes J.R., Miller J.K., Fino J.J. et al. The sharp theta rhythm on the occipital areas of prematures (STOP): a newly described waveform. Clin Electroencephalogr 1990;21(2):77–87. DOI: 10.1177/155005949002100207. PMID: 2335042.
19. Husain A.M. Review of neonatal EEG. Am J Electroneurodiagnostic Technol 2005;45(1):12–35. PMID: 15832672.
20. Khazipov R., Luhmann H.J. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. Trends Neurosci 2006;29(7):414–8. DOI: 10.1016/j.tins.2006.05.007. PMID: 16713634.
21. Kheder A., Bianchi M.T., Westover M.B. Burst suppression in sleep in a routine outpatient EEG. Epilepsy Behav Case Rep 2014;2:71–4. DOI: 10.1016/j.ebcr.2014.01.003. PMID: 25667874.
22. Klebermass K., Olischar M., Waldhoer T. et al. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. Pediatr Res 2011;70(1):102–8. DOI: 10.1203/pdr.0b013e31821ba200. PMID: 21436758.
23. Lombroso C.T. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. J Clin Neurophysiol 1985;2(2):105–55. DOI: 10.1097/00004691-198504000-00002. PMID: 3916839.
24. Milh M., Kaminska A., Huon C. et al. Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. Cereb Cortex 2007;17(7):1582–94. DOI: 10.1093/cercor/bhl069. PMID: 16950867.
25. Murray D.M., Boylan G.B., Ryan C.A. et al. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. Pediatrics 2009;124(3):e459–67. DOI: 10.1542/peds.2008-2190. PMID: 19706569.
26. Myers M.M., Fifer W.P., Grose-Fifer J. et al. A novel quantitative measure of Tracé-alternant EEG activity and its association with sleep states of preterm infants. Dev Psychobiol 1997;31(3):167–74. DOI: 10.1002/(sici)1098-2302(199711)31:3<167::aid-dev1>3.0.co;2-q. PMID: 9386918.
27. Nosralla Mde O., Silva D.F., Botelho R.V. Significance of background activity and positive sharp waves in neonatal electroencephalogram as prognostic of cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr 2009;67(3A):609–15. DOI: 10.1590/s0004-282x2009000400007. PMID: 19722036.
28. Novotny E.J., Tharp B.R., Coen R.W. et al. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature infant. Neurology 1987;37(9):1481–6. DOI: 10.1212/wnl.37.9.1481. PMID: 3306454.
29. Nunes M.L., Gameleira F.T., Oliveira A.J. et al. Developmental characteristics of temporal sharp transients in the EEG of normal preterm and term newborns. Arq Neuropsiquiatr 2003;61(3A):574–9. DOI: 10.1590/s0004-282x2003000400009. PMID: 14513160.
30. Ohtsuka Y., Ohno S., Oka E. Electroclinical characteristics of hemimegalencephaly. Pediatr Neurol 1999;20(5):390–3. DOI: 10.1016/s0887-8994(98)00165-9. PMID: 10371388.
31. Okumura A., Hayakawa F., Kato T. et al. Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants. Dev Med Child Neurol 2002;44(11):729–34. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2002.tb00278.x. PMID: 12418612.
32. Okumura A., Hayakawa F., Kato T. et al. Positive rolandic sharp waves in preterm infants with periventricular leukomalacia: their relation to background electroencephalographic abnormalities. Neuropediatrics 1999;30(6):278–82. DOI: 10.1055/s-2007-973505. PMID: 10706020.
33. Pezzani C., Radványi-Bouvet M.F., Relier J.P. et al. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. Neuropediatrics 1986;17(1):11–8. DOI: 10.1055/s-2008-1052492. PMID: 3960278.
34. Scher M.S. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. Sleep Med 2008;9(6):615–36. DOI: 10.1002/0471751723.ch63. PMID: 18024172.
35. Scher M.S., Painter M.J., Bergman I. et al. EEG diagnoses of neonatal seizures: clinical correlations and outcome. Pediatr Neurol 1989;5(1):17–24. DOI: 10.1016/0887-8994(89)90004-0. PMID: 2712934.
36. Selton D., Andre M. Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns - value of neonatal electroencephalography. Neuropediatrics 1997;28(5):276–80. DOI: 10.1055/s-2007-973714. PMID: 9413008.
37. Teplan M. Fundamentals of EEG measurement. Measurement Science Review 2002;2:1–11.
38. Tich S.N., d’Allest A.M., Villepin A.T. et al. Pathological features of neonatal EEG in preterm babies born before 30 weeks of gestational age. Neurophysiol Clin 2007; 37(5):325–70. DOI: 10.1016/j.neucli.2007.10.001. PMID: 18063234.
39. Torres F., Anderson C. The normal EEG of the human newborn. J Clin Neurophysiol 1985;2(2):89–103. DOI: 10.1097/00004691-198504000-00001. PMID: 3916842.
40. Tsuchida T.N., Wusthoff C.J., Shellhaas R.A. et al. American clinical neurophysiology society standardized EEG terminology and

- categorization for the description of continuous EEG monitoring in neonates: report of the American Clinical Neurophysiology Society critical care monitoring committee. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(2):161–73. DOI: 10.1097/wnp.0b013e3182872b24. PMID: 23545767.
41. Turnbull J.P., Loparo K.A., Johnson M.W. et al. Automated detection of tracé alternant during sleep in healthy full-term neonates using discrete wavelet transform. *Clin Neurophysiol* 2001;112(10):1893–900. DOI: 10.1016/s1388-2457(01)00641-1. PMID: 11595149.
 42. Urrego J.A., Greene S.A., Rojas M.J. Brain burst suppression activity. *Psychol Neurosci* 2014;7(4):531–43. DOI: 10.3922/j.psns.2014.4.12.
 43. Van Lieshout H.B., Jacobs J.W., Rotteveel J.J. et al. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand* 1995;91(3):203–7. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1995.tb00435.x. PMID: 7793237.
 44. Vanhatalo S., Kaila K. Development of neonatal EEG activity: from phenomenology to physiology. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006;11(6):471–18. DOI: 10.1016/j.siny.2006.07.008. PMID: 17018268.
 45. Vanhatalo S., Palva J.M., Andersson S. et al. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex. *Eur J Neurosci* 2005;22(11):2799–804. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04459.x. PMID: 16324114.
 46. Vecchierini M.F., Andre M., d'Allest A.M. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects. *Neurophysiol Clin* 2007;37(5):311–23. DOI: 10.1016/j.neucli.2007.10.008. PMID: 18063233.
 47. Vecchierini M.F., d'Allest A.M., Verpillat P. EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data. *Brain Dev* 2003;25(5):330–7. DOI: 10.1016/s0387-7604(03)00007-x. PMID: 12850512.
 48. Vermeulen R.J., Sie L.T., Jonkman E.J. et al. Predictive value of EEG in neonates with periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(9):586–90. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2003.tb00962.x. PMID: 12948325.
 49. Watanabe K., Hakamada S., Kuroyanagi M. et al. Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics* 1983;14(4):225–30. DOI: 10.1055/s-2008-1059583. PMID: 6657009.
 50. Watanabe K., Hayakawa F., Okumura A. Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain Dev* 1999;21(6):361–72. DOI: 10.1016/s0387-7604(99)00034-0. PMID: 10487468.
 51. Whitehead K., Pressler R., Fabrizi L. Characteristics and clinical significance of delta brushes in the EEG of premature infants. *Clin Neurophysiol Pract* 2017;(2):12–8. DOI: 10.1016/j.cnp.2016.11.002.
 52. Zeinstra E., Fock J.M., Begeer J.H. et al. The prognostic value of serial EEG recordings following acute neonatal asphyxia in full-term infants. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(4):155–60. DOI: 10.1053/ejpn.2001.0496. PMID: 11587379.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Львова/O.A. Lvova: <https://orcid.org/0000-0002-2280-3096>
 Л.В. Шалькевич/L.V. Shalkevich: <https://orcid.org/0000-0002-8099-8143>

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 16-18-10 371 Российского научного фонда. Исследование проводится в рамках программы, поддержанной постановлением № 211 Правительства Российской Федерации, соглашение № 02.A03.21.0006.
Financing. The study was funded by the grant No. 16-18-10 371 from the Russian Science Foundation. The study conducts within a program, supported by the resolution of the Russian Government No. 211, agreement No. 02.A03.21.0006.